

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

628

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Alfonso MIRANDA

Né le 16 février 1908 à Ciénaga (Colombie)

Traitement de la Lèpre

par le

vaccin anti-hansenien

de Vaudremer

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1935

858

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Alfonso MIRANDA

Né le 16 février 1908 à Ciénaga (Colombie)

Traitement de la Lèpre

par le

vaccin anti-hansenien

de Vaudremer

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1935

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNAI.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME.... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING.... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale
 BESANÇON.... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROcq Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.
 FREY..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MI PADRE

In memoriam

A MI MADRE

*Humilde testimonio de mi gratitud
y de mi profunda afición.*

A MI HERMANA CARMEN

En homenaje a sus bondades

A MIS HERMANOS Y HERMANAS

A MI FAMILIA

À MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En hommage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

À MON JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. SÉZARY
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*A qui nous devons le meilleur de nos
connaissances en dermatologie.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. VAUDREMER
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Ses conseils ont été pour nous le
guide le plus sûr dans la rédaction
de cette thèse.*

*Nous le prions de trouver ici l'hom-
mage de notre profonde reconnais-
sance pour l'accueil si aimable qu'il
nous a toujours réservé.*

À MADÉMOISELLE C. BRUN

DOCTEUR EN MÉDECINE, CHEF DE LABORATOIRE
A L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

*Qui nous a si aimablement aidé
dans l'élaboration de cette thèse.
Avec notre profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DURNY

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ
ASSISTANT A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

Pour tout ce qu'il a fait pour nous.

A MON EXCELLENT AMI
ET CAMARADE D'ÉTUDES JOSÉ SOTO

En témoignage de sincère amitié.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES
HOPITAUX DE PARIS

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE LA
FACULTÉ DE SCIENCES DE MONTPELLIER

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MES AMIS

INTRODUCTION

La notion jusqu'ici admise d'une façon presque absolue est que on ne cultive pas le bacille de Hansen.

En effet, la synthèse des nombreux travaux faits tant en Extrême-Orient qu'en Occident montre que des cultures comparables entre elles ont été obtenues par la plupart des observateurs. Mais les éléments composant ces cultures n'étant pas le plus souvent acido-résistants, la relation n'a pas été établie entre ces formes, cyanophiles, et la forme acido-résistante du bacille de la lèpre.

La relation existante entre ces différentes formes pré-acido-résistantes et acido-résistantes du bacille de Hansen a été bien mise en lumière par les recherches de MM. Vaudremer et Sézary, et M^{lle} C. Brun. Ces auteurs ont pu suivre le développement des formes cyanophiles du bacille de Hansen et préciser les conditions et le moment où le bacille de la lèpre devient acido-résistant.

Ces auteurs ont apporté la preuve que les cultures obtenues par eux étaient bien des cultures du bacille

de la lèpre, en montrant que les germes composant ces cultures devenaient acido-résistants et qu'à un certain moment de leur développement ils étaient agglutinés exclusivement par le sérum des lépreux.

Ces cultures se sont révélées en outre pathogènes pour le singe.

Enfin, MM. Sézary et Touraine, puis MM. Sézary Bolgert et G. Lévy, M. Milian et Mme Spitzer ont montré que le vaccin de Vaudremer préparé avec ces cultures possédait un pouvoir thérapeutique indéniable contre les accidents allergiques de la lèpre.

Nous avons voulu, en faisant ce modeste travail, faire la synthèse des différentes recherches qui ont contribué à donner un jour nouveau à la question si discutée et non moins passionnante de la culture du bacille de Hansen et de son pouvoir pathogène plus ou moins caractérisé pour les différents animaux de laboratoire.

Mais c'est surtout les remarquables effets de la vaccinothérapie antilépreuse que nous avons constatés dans le service de M. le Docteur Sézary, qui nous a inspiré l'idée de cette thèse.

Grâce à l'obligeance de notre Maître M. le Professeur agrégé Sézary, de M. le Docteur Vaudremer et de M^{lle} C. Brun, qui nous ont confié si aimablement les conclusions dégagées de leurs longues et patientes recherches, nous avons pu mener ce travail à bien,

Qu'ils soient remerciés une fois de plus pour leurs précieux conseils.

Nous allons diviser notre travail de la façon suivante :

1° Historique des tentatives de culture du bacille de Hansen ;

2° Et de son inoculation aux animaux ;

3° Historique des essais de vaccinothérapie anti-lépreuse ; Préparation et mode d'emploi du vaccin antihansénien de Vaudremer ;

4° Observations ;

5° Conclusion.

TENTATIVES DE CULTURE

Le bacille de Hansen, malgré de nombreuses tentatives, n'avait pas été cultivé avec certitude. Cependant il faut rappeler les essais qui ont été faits sur ce sujet.

Dans une première période, de nombreuses tentatives de culture sur milieu artificiel ont été faites par Hansen, (1882), Arning, (1885), Neisser (1889), Ducrey (1892), etc..., mais, tantôt le résultat desensemencements fût complètement négatif, tantôt les cultures étaient impures ou l'espèce microbienne unique isolée ne pouvait être identifiée, faute d'indications suffisantes sur ses caractères et son mode de coloration. Cependant, déjà Bordoni-Uffreduzzi, Spronck, Babes, E. Lévy et d'autres auteurs, décrivent des formes acido-résistantes d'aspect diphtéroïdes. Après ces premiers essais, une seconde période comprend tous les travaux qui ont donnée lieu à une prolifération du bacille de Hansen. Mais celui-ci ne s'est pas adapté au milieu artificiel et la culture s'arrête dès que les principes nutritifs contenus dans

les fragments de tissu lépreux transplanté ont été épuisés.

En 1899, F. Bezançon, Griffon et Leredde, ont ensemencé des fragments de lépromes sur sang gélosé. Ils ont obtenu une multiplication notable de bacilles, mais une fois seulement une colonie visible à l'œil nu, qu'ils n'ont pas pu repiquer.

P. Emile Weil, en 1906, préleva sur un sujet venant d'avoir une poussée un nodule dont l'épiderme était intact mais dont le centre ramolli laissait voir du pus par transparence. Le suc de ce lépromes contenait des cellules lépreuses et des bacilles doués d'une forte acido-résistance et gardant le Gram. Le pus de ce lépromes fut ensemencé sur divers milieux à la gélose peptonée additionnée, soit de glucose et glycérine, soit de glucose et de sel marin ; à ces milieux, du sérum pleurétique fut ajouté en quantité variable. Sur les tubes mis à l'étude se développèrent quelques colonies grêles. Les tubes de gélose-cœuf donnèrent un pourcentage de succès beaucoup plus considérable : sur ce milieu, la culture fut obtenue huit fois sur dix ; de plus, le nombre et le volume des colonies étaient plus grands.

Dans ces milieux la culture commença vers le cinquième jour, et s'accrût sous forme d'une colonie blanche partant du point d'ensemencement. L'accroissement se poursuivit pendant quinze jours, puis

s'arrêta. Réensemencée, sur même milieu, la culture ainsi obtenue n'a jamais donné de nouvelles colonies.

Les plus belles cultures furent réalisées sur *l'œuf de poule vivant*. Sur vingt-six œufs, deux cultures furent obtenues, l'une à 37°, l'autre à 39°. Chaque colonie avait l'aspect d'un petit nodule ferme, blanc jaunâtre, de la grosseur d'un grain de chénevis.

« On a mis dans l'œuf, dit Weil, des cellules lépromateuses et des microbes ; au bout de six semaines, de deux mois, on ne trouve plus que des microbes. On a introduit des milliers de bactéries, il y en a des milliards. La culture est hors de doute et personne, l'ayant vue ou reproduite, ne pourra croire à la simple persistance des germes inclus ».

Les bacilles de cultures eurent toujours les caractères orthochromatiques des bacilles de Hansen jeunes. Dans les deux cultures effectuées au sein du jaune d'œuf, toute trace de cellules avait disparu et les bacilles rayonnaient dans le jaune. Ils se multipliaient donc en milieu artificiel. Malheureusement, par suite d'une erreur de technique, ces deux cultures n'ont pas été repiquées.

En 1905, Deycke, de Hambourg, était parvenu à cultiver, d'abord sur bouillon, plus tard sur une solution de culture de sodium stérile, un *streptothrix léproïdes*, acido-résistant et Gram-positif, dans les cultures jeunes, non pathogènes pour les animaux.

L'auteur ne pensa pas qu'il s'agît de l'agent spécifique de la lèpre, toutefois, en raison des propriétés de groupe que ce genre possédait en commun avec celui de la lèpre, il en a extrait le « Nastin » produit auquel il attribue une action thérapeutique.

Après plusieurs tentatives, une seule fois Stanziale (1923), a pu isoler le bacille de la lèpre de la cornée d'un lapin inoculé avec succès 128 jours auparavant, avec un fragment de matériel lépreux.

Le milieu le plus favorable parut être l'agar additionné de glycérine, lactose et jaune d'œuf stérilisé par tyndallisation. La culture fut mise en étude à 37° en anaérobiose. Un mois après, apparurent de petites colonies de la grosseur d'une tête d'épingle, à surface rugueuse, d'une teinte jaune pâle. Ces colonies, examinées au microscope, contenaient des bacilles acido-résistants disposés en amas comme dans les lépromes.

Les bacilles isolés apparaissaient comme de petits bâtonnets avec les extrémités arrondies, sous forme de chaînettes de granules acido-résistants.

Les transplantations successives dans les milieux de culture faisaient noter un développement plus facile des germes qui, ensuite, ont été cultivés aisément, même en aérobie, à une température optimum de 37°. Les bacilles de ces cultures n'étaient pas pathogènes pour le cobaye. Les injections d'émulsion de

ces cultures dans la chambre antérieure de l'œil du lapin furent constamment négatives.

En 1923, H. Von Schroetter, de Vienne, préleva aseptiquement une fraction de ganglions lépreux actifs et riches en bacilles, qu'il réduisit en bouillie en le triturant avec du sable; après addition d'eau physiologique, le centrifugat futensemencé sur gélose liquéfiée, additionnée de sérum du sujet ou d'un autre lépreux porteur des lésions analogues.

Le milieu de culture fut versé dans deux boîtes de Pétri et laissé à l'étude à 37°5. Après sept ou huit jours apparurent sur une des boîtes de nombreuses colonies très petites, sur l'autre, à côté des colonies semblables, il y en avait deux qui acquirent la taille d'une lentille. Celles-ci étaient rondes, plates, de teinte grise ou brunâtre; elles contenaient des bacilles acido-résistants, homogènes ou granuleux ressemblant à ceux de la lèpre dans les tissus.

Après coloration simultanée avec le Ziehl-Gram, on observait « les granulations, à des stades différents, décrites par Much et Deycke, c'est-à-dire, qu'à côté des formes homogènes, les minces bâtonnets acido-résistants montraient ou des granules très fins le long des bacilles, ou, mais plus rarement, des granules grossiers, à l'extrémité des bâtonnets ».

Quant aux petites colonies elles étaient constituées

par les mêmes bacilles ; par place ils étaient disposés en amas comme dans un léprome.

« En bouillon, auquel on ajoute les 2/3 de sérum de lépreux, le même matériel, étant ensemencé, a donné après quelques jours un précipité granuleux et une multiplication lente des bacilles correspondant en partie aux formes décrites par Deycke (*Streptothrix léproïdes*), grains de blé, en partie à la forme typique du bacille de la lèpre avec des granulations de différentes grosseurs.

Les cultures n'ont pas pu être repiquées.

D'après Bory, le bacille de la lèpre ressemble aux différents streptothricées ; il est difficile à cultiver et à inoculer. En outre, il est très polymorphe : tantôt il a l'aspect de filaments ou de bacilles diphtéroïdes ramifiés, tantôt de grains. Il croît sur un milieu légèrement acide. L'acido-résistance n'est que transitoire. Le bacille de la lèpre fait partie des *Oospora* ou streptothricées.

En 1923, Reenstierna, de Stockholm, conclut de ses essais que la culture du bacille de la lèpre est possible. Il insiste sur le grand polymorphisme de ce microbre en milieu artificiel. Comme celui de la tuberculose, le bacille de la lèpre peut être dépourvu d'acido-résistance, revêtir le type diphtéroïde, de streptocoque, diplocoque, etc.... « Ces formes ne sont sans doute que des fragments d'un champignon (appartenant peut-

être à la classe des hyphomycètes) qui ont le pouvoir de continuer à vivre indépendants ».

F. de Mello et J. Cabral en 1926 ontensemencé des fragments de lépromes sur les milieux de culture les plus divers : œuf liquide, pomme de terre glycinée additionnée de sang humain, gélose-sérum des lépreux, gélose-poisson-lait, gélose-ascite. L'examen de cultures fait du 30^{me} au 60^{me} jour après mise à l'étuve à 37° a été constamment négatif. Ayant constaté que le bacille de Hansen peut se conserver pendant deux mois sans changement de forme dans les tissus lépreuxensemencés dans quelques milieux, ces auteurs se sont demandés s'il ne serait pas cultivable sur tissu humain. Ils ont donc inoculé une émulsion de léprome sur des fragments prélevés aseptiquement immédiatement après la mort et conservés en Ringer-Locke (foie, rate, gangions, lymphatiques, peau). Tous ces tissusensemencés demeurèrent stériles.

En 1928, H.C. de Souza-Araujo ensemença sur bouillon glyciné un léprome en période de croissance. Au onzième jour, il se forma un petit dépôt, le liquide resta clair. L'examen du dépôt montra des bacilles acido-résistants ainsi que des filaments ramifiés. Des repiquages sur agar, sur bouillon et sur pomme de terre additionnée de 5 % de glycérine donnèrent peu de bacilles, mais des filaments plus nombreux. Dans des réinoculations ultérieures, ne se trouvèrent que

des filaments ayant les caractéristiques de l'actinomyces. L'auteur ajoute que les filaments sont le plus typiques sur agar pur ; sur agarglycériné les cultures sont d'un jaune orange. La surface de l'agar glycériné et de la pomme de terre se couvre de spores caractéristiques blanches, couleur de craie.

Plus récemment, en 1929, ce même auteur isola d'un lépreux un actinomyces (*Actinomyces lepromatis*). Les bacilles d'actinomyces lepromatis cultivés sur milieu au beurre ou à l'huile d'olive donnent des formes acido-résistantes.

Les recherches de E.L. Walker, faites à Honolulu ont porté sur 194 lépreux ; 607 prélèvements ont été faits pour ensemer 2.363 tubes. Tous les milieux usités pour la culture ont été mis à contribution. La principale conclusion que l'auteur tire de ses expériences, c'est que les différentes formes cultivées, cocci, diphtéroïdées, bacilles, filaments mycéliens, seraient les étapes du cycle d'une seule bactérie qu'il range parmi les actinomyces. L'auteur pense que la forme bacillaire avec acido-résistance chez les lépreux est l'état que le germe prend dans les tissus.

« Or, dit M. Jeanselme, ce sont en général des germes morts, ce qui expliquerait pourquoi ils ne donnent des inoculations et des cultures qu'à titre occasionnel. Les relations qui existent entre la variété

d'actinomyces et le bacille de la lèpre seraient indubitables ».

Depuis 1924, T. Nojima s'efforce d'obtenir des cultures pures du bacille de la lèpre ; il y serait enfin parvenu en 1929. Il emploie comme milieu le bouillon ou l'agar glyciné avec extrait alcoolique ou extrait éthéré de peau de nodules lépreux, l'agar-ascite des lépreux, la pomme de terre. Les bacilles affectent, d'une façon générale, à peu près les mêmes formes que dans les tissus. Les bacilles cultivés sont acido et gram résistants. Dans les préparations colorées existaient un ou deux corpuscules ronds ou ovales, de teinte bleu-noirâtre ou noirâtre, à l'intérieur du corps du bacille.

Les bacilles de la lèpre cultivés ont une action plus toxique sur la souris et sur le cochon d'Inde que les bacilles provenant des tissus lépreux. Les bacilles acidophiles cultivés par l'auteur seraient indubitablement des bacilles de la lèpre et leur emploi comme antigène donnerait cent pour cent de résultats positifs avec le sérum des sujets atteints de lèpre nodulaire.

De novembre 1930 à mars 1931, M. Ota et S. Sato ont cultivé le sang provenant de cinquante quatre lépreux dont la moitié présentaient des symptômes de tuberculose pulmonaire. Ils ont surtout utilisé la méthode de Löwenstein, et employé les milieux de

Hohn (légèrement modifiés), de Pétroff, de Löwentin et les tranches de pomme de terre glycinées. Les auteurs ont vu se développer des cultures de neuf souches différentes de bacilles acido-résistants non tuberculeux. D'après la couleur de leurs colonies, ces bacilles peuvent être divisés en deux types : les uns (trois souches) sont blancs ou blancs brunâtres, les auteurs les désignent provisoirement sous le nom de *Mycobacterium album* ; les autres (six souches) sont jaunes ocre ou orange, et ils les appellent *Mycobacterium aurantiacum*.

Les premières cultures ont été obtenues dans l'espace d'un à deux mois sur les différents milieux, sauf le Hohn. Les cultures filles étaient en général très vivaces et se développaient en quelques jours.

D'un léprome, les auteurs ont pu isoler une souche orangée de même type que celles qu'ils avaient déjà obtenue, l'année précédente, sur le même malade, par hémoculture. Mais les colonies ne se développèrent que sur deux tubes de milieu Petragani. Les bacilles cultivés à partir du léprome mesuraient de $4\ \mu$ à $5\ \mu$ de longueur ; ils conservaient la coloration de la fuchsine après traitement par la solution d'acide sulfurique à 25 % pendant 10 à 20 minutes. Après un mois, ils devinrent plus courts, mesurant $2\ \mu$ à $3\ \mu$ de longueur, et beaucoup d'entre eux ressemblaient à des cocci, ce qui correspond à la forme des bacilles obtenus par

l'hémoculture chez le même sujet et chez d'autres. Sur gélose glycinée, cette forme courte redevient la forme longue du début.

« Nous avons la ferme conviction, ajoutent les auteurs, que notre *Mycobactérium aurantiacum* n'est autre que le « *Mycobactérium leprae*, variété *aurantiacum* » et notre « *Mycobacterium album* » le « *Mycobacterium leprae*, variété *album* ».

En 1900, puis en 1910, Kedrowsky, de granulomes lépreux, isola en cultures pures deux sortes de bactéries :

1° Un bacille du type diphtéroïde, ayant une ressemblance morphologique avec le bacille lépreux, mais ne possédant pas d'acido-résistance ;

2° Une bactérie filamenteuse ramifiée, n'ayant pas d'acido-résistance et très proche, par toutes ses propriétés, de l'actinomycète.

Ces deux « races » de bactéries isolées furent inoculées dans le cerveau d'un lapin, préalablement trépané. A l'autopsie, faite un an et demi après l'inoculation, l'auteur trouva, dans les méninges spinales du lapin, des granulomes lépreux composés de cellules épithélioïdes, qui contenaient, disposés d'une manière caractéristique pour la lèpre, une quantité énorme de bacilles acido-résistants, obtenus aussi en culture pure.

Quelques mois plus tard, cette expérience a été

répétée avec une autre culture identique, obtenue avec des bacilles provenant d'un autre malade lépreux et donna, au bout de quatre mois, les mêmes résultats.

Outre les microbes acido-résistants, l'auteur isola des viscères de ces animaux des diphtéroïdes non acido-résistants, qui, par l'infection d'autres animaux (lapin et souris), furent transformés en une variété acido-résistante.

Par la suite, Kedrowsky démontra que l'acido-résistance des bactéries est un caractère inconstant qui varie dans des limites très larges jusqu'à la disparition complète. L'auteur employa en 1910 la méthode de Kumbari légèrement modifiée : les tranches de pommes de terre sont macérées à froid pendant un ou deux jours dans une solution de glycérine à 6 %, contenant 3 % d'alcool éthylique, et rendue assez fortement alcaline par l'ammoniaque. Ensuite on les met dans des tubes où on les stérilise.

La culture de bacilles lépreux, isolée par l'auteur, se développe parfaitement sur ce milieu, dès la première génération et mieux encore aux générations suivantes. En ensemençant ces cultures sur bouillon de pomme de terre alcalinisé par l'ammoniaque et contenant 6 % de glycérine et 4 % de glucose, un trouble homogène et continu du milieu se produit après trois, quatre et cinq jours. Au microscope, à côté de bacilles colorés en rouge, on observait des

microbes colorés en bleu, parfois plus nombreux ; parmi ces microbes « rouges » et « bleus », on observait assez souvent de petits amas mycélioïdes étoilés, composés de longs filaments ramifiés et entrelacés. Par le Ziehl-Neelsen, une partie de ces filaments se colorait en rouge, une partie en bleu et une troisième présentait un aspect mixte. Ce caractère mixte des cultures perséverait dans toute une série d'inoculations successives. La transformation de formes bacillaires acido-résistantes dans la forme du champignon filaire est possible. En partant de la lèpre, par des inoculations fractionnées de colonies composées presque uniquement de bacilles, Kedrowsky a obtenu des cultures à forme d'actinomycète, les filaments mycéliens manquaient tout à fait ou se trouvaient en très petite quantité. Pour cet auteur la forme actinomycète du microbe de la lèpre est une expression de son affaiblissement ou de son adaptation à des conditions peu habituelles et peu propres à son existence.

Mais ce phénomène est-il réversible, c'est-à-dire, la transformation inverse du champignon filaire dans une forme bacillaire est-elle possible ?

Beauchamp-Williams en cultivant dans du lait durant plusieurs mois des champignons filaires, obtenus dans six cas de lèpre, observa leur transformation en microbes granuleux diphtéroïdes et constata qu'une

partie de ces microbes était acido-résistante. Après inoculation de ces champignons au cobaye, cet auteur observa leur métamorphose en formes coccoïdes et bacillaires, pour la plupart acido-résistantes dans les foyers enflammés.

Kedrowsky a observé dans les cultures de ses streptothrix des filaments en partie interrompus et en partie articulés, de même que des bacilles diphtéroïdes isolés quelques fois en grandes agglomérations.

De ses études, Kedrowsky tire trois conclusions générales :

1° Le microbe de la lèpre peut exister comme forme acido-résistante et comme forme sensible aux acides.

2° Le microbe de la lèpre doit être classé dans le groupe des actinomycètes ou streptothrix. La forme bacillaire sous laquelle on le rencontre dans l'organisme vivant n'est qu'une étape de son développement.

3° On peut inoculer la lèpre aux animaux. L'auteur a inoculé la lèpre aux lapins et aux souris.

Ocaña, en 1933, a cultivé un léproma dans un milieu de gélose (18%) et de glycérine (6 %). Il a obtenu des formes filamenteuses qu'il a identifiées avec l'actinomyces lépromatis de Souza-Araujo. Ces constatations semblent appuyer l'opinion de Kedrowsky qui fait du bacille de la lèpre un élément du strepto-bacille léproïde.

Après avoir fait l'historique des essais de culture du bacille de Hansen, nous voudrions terminer cet

exposé en donnant un résumé des intéressants travaux faits par MM. Vaudremer et Sézary et M^{lle} C. Brun.

Au cours de ses recherches sur le bacille de Koch, Vaudremer avait constaté que les cultures filtrées d'*Aspergillus fumigatus* modifiaient la structure de certaines souches acido-résistantes du bacille tuberculeux, et permettaient à ces germes de ce développer sous trois formes successives : la première *mycélienne*, la deuxième *granulaire*, la troisième *bacillaire*. Cette dernière forme, privée d'acido-résistance, se montrait capable de pousser, comme une bactérie banale, sur un milieu aussi courant que la gélose habituellement employée.

Ces constatations conduisirent les auteurs à traiter de la même façon le bacille de Hansen.

Ensemencement des lépromes. — Les prélèvements furent faits avec une rigoureuse asepsie après destruction superficielle de la peau au galvanocautère.

Des fragments de ces lépromes furent immergés en liquide filtré d'*aspergillus fumigatus*, (milieu A.F.), bouillon de pomme de terre et eau physiologique. Ces deux derniers milieux ayant un but de contrôle.

Les premiers examens des milieux A.F. ensemencés ne montrèrent que des bacilles acido-résistants généralement très nombreux, groupés en globi et les repiquages demeurèrent stériles. Après un temps variant suivent les lépromes de 15 à 30 jours, on vit apparaître :

Des formes méningococciques Gram positif qui donnèrent sur gélose, en 24 heures, des cultures formées d'éléments cyanophiles ayant la forme de méningocoques et prenant le Gram.

A ce stade granulo-diplococcique succéda, après un temps variable suivant les souches, un stade bacillaire cyanophile. Ces formes bacillaires fines, granuleuses, à disposition palissadique, avaient un aspect diphtéroïde.

Peu à peu les caractères morphologiques se modifient dans les ensemencements en bouillon de pomme de terre glyciné à 4 %, les bacilles deviennent longs et grêles et acquièrent progressivement une acido-résistance qui n'est cependant pas définitive.

En résumé, les germes isolés par les auteurs des produits lépreux présentent un cycle évolutif que l'on peut schématiser de la façon suivante :

Bacille de Hansen acido-résistant,



Eléments granulo-diplococciques.



Bacille cyanophile court,



Bacille cyanophile long.



Bacille acido résistant.

Essais de filtration. — Les auteurs ont ensuite recherché si un bacille de Hansen authentique ne posséderait pas des éléments susceptibles de traverser, sous la pression manométrique de 30, une bougie L3 préalablement éprouvée. Un fragment de rate lépreuse, prélevée le 19 mars 1931, fut broyé au mortier dans du liquide aspergillaire. Le liquide obtenu, filtré sur bougie L3, fut mis à l'étuve à 38°. Les ensemencements du liquide filtré faits dans le bouillon Martin, le bouillon de pomme de terre glycé-
riné, le bouillon de pommes de terre simple et sur gélose ordinaire demeurèrent, apparemment, stériles pendant neuf mois.

Le 5 novembre, dans le bouillon de pomme de terre simple, on constata la présence de quelques formes pseudo-méningococciques prenant le Gram. Ces éléments apparurent dans les repiquages faits sur les milieux de Dorset, de Pétroff et de Sabouraud. Ils apparurent aussi sur les tranches de pomme de terre glycé-
rinées, tandis que dans le bouillon glycé-
riné du fond du tube on voyait des bacilles cyanophiles fins et grêles. Enfin, en bouillon glycé-
riné à 4 % avec support inerte on constata l'existence des cultures pures, d'une acido-résistance très forte.

Un filtrat de rate lépreuse peut donc donner des cultures dont le cycle évolutif est semblable à celui obtenu avec les lépromes.

Recherche du pouvoir agglutinant des sérums de lépreux sur les cultures. — Sur onze essais faits avec sept sérums non lépreux, un sérum tuberculeux et trois sérums lépreux, l'agglutination au 50^e fut : nulle avec les sérums normaux, légère avec le sérum tuberculeux, totale avec deux sérums lépreux. Un sérum lépreux provenant d'une lèpre torpide n'agglutina pas. La recherche du taux limite de l'agglutination ne fut pas faite.

« On est en droit de penser, concluent les auteurs, que les germes des cultures que nous avons obtenus sont des formes du bacille de Hansen, cultivables dans les milieux déjà décrits. — On peut dire aussi que le bacille de la lèpre contient des éléments filtrables à travers la bougie L3 ».

TENTATIVES D'INOCULATION

Elles sont presque aussi nombreuses que les essais de culture. Elles ont porté aussi bien sur les petits animaux de laboratoire (lapins, cobayes, souris blanches et rats blancs) que sur des chiens, cochons, etc... et aussi sur des singes. Certaines tentatives même ont été faites sur des oiseaux (pigeons) et sur des animaux à sang-froid (grenouilles, anguilles).

Toutes les voies d'introduction ont été utilisées et les expérimentateurs ont eu recours aux techniques les plus variées : scarification de la peau, injections intradermiques ou sous-cutanées, inoculation dans les gros troncs nerveux, dans la substance cérébrale, dans le péritoine, dans la chambre antérieure de l'œil. Par contre, la voie digestive a été rarement empruntée.

Ces différents essais d'inoculation aux animaux ainsi que les résultats, parfois contradictoires, obtenus par les différents auteurs, nous semblent très riches en déductions pratiques, et nous croyons intéressant d'y insister dans cet exposé.

Nous résumerons d'abord les inoculations faites dans la chambre antérieure de l'œil, ensuite celles qui ont porté sur la peau, les muqueuses ou les organes internes.

1° INOCULATION DANS LA CHAMBRE ANTÉRIEURE
DE L'ŒIL

Damsch (1883), paraît être le premier expérimentateur qui appliqua cette technique à l'étude de la transmission de la lèpre. Chez deux lapins, 139 et 219 jours après l'inoculation, il constata des altérations cornéennes, des dépôts sur la capsule antérieure du cristallin ; dans ces régions, ainsi que dans l'iris et les corps ciliaires, il y avait des cellules chargées de bacilles.

R. Stanziale, depuis 1910 a essayé maintes fois de communiquer la lèpre aux animaux par infections oculaires, par inoculation dans le tissu sous-conjonctival ou la chambre antérieure de l'œil d'un liquide très riche en bacilles, ainsi que par du suc des tubercules lépreux, aspiré par ventouses, ou par une suspension des fragments des tubercules en solution physiologique. — L'auteur est convaincu que par ces procédés la lèpre ne peut pas être transplantée dans la cornée. — Par contre, l'inoculation de fragments de tubercules lépreux, dans la chambre antérieure de l'œil, lui a donné plusieurs fois, des nodules soit

dans le tissu irien, en contact immédiat avec le fragment lépreux inséré, soit dans l'épaisseur de la cornée, à distance du tissu transplanté. — Dans les granulomes ainsi obtenus, on pouvait constater « de nombreux bacilles dus, sans doute, à une multiplication *in situ* des germes spécifiques ». Les transplantations en série de lapin à lapin lui donnèrent des résultats positifs jusqu'à la troisième fois.

La greffe a d'autant plus de chances de réussir que le léprome destiné à l'inoculation est plus floride, qu'il contient plus de bacilles, enfin, qu'il est transplanté aussitôt après la biopsie.

Naar, en 1928, inséra dans la chambre antérieure de l'œil du lapin des fragments de léprome et obtint des granulations bacillifères. Il observa des phénomènes d'irritation, la cornée et l'iris s'inflammèrent, l'œil augmenta de volume, le fragment inséré s'accrut et devint riche en vaisseaux. Le nodule formé pénétra dans la cornée et l'iris, plus tard, la néoformation se fraya une voie vers l'extérieur, à travers la cornée. Au centre du tissu néoformé on trouva de très nombreux bacilles. Il n'a pas été constaté de généralisation.

Limousin (1929), utilise dans ses expériences le mucus nasal. Pour exclure la possibilité d'une infection mixte le mucus fut additionné de 4 % de lessive de soude pendant six heures à 37°, le précipité obtenu ainsi, qui contenait de nombreux bacilles, fut neu-

tralisé avec de l'acide chlorhydrique, et injecté d'une part dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin albinos etensemencé d'autre part sur des plaques de Pétroff.

Le trouble qui se produisit dans l'humeur aqueuse ne tarda pas à s'éclaircir, mais simultanément, la cornée s'opacifiait. Au sixième mois après l'inoculation la cornée était redevenue transparente; l'humeur aqueuse était limpide mais contenait de nombreux bacilles acido-résistants. L'animal fut sacrifié au 22^e mois. Tous les organes paraissaient sains à l'œil nu, sauf les poumons où l'on observait quelques petits nodules. L'un de ceux-ci incisé donna une goutte de pus laiteuse qui contenait un gros amas de bacilles acido-résistants, couchés côte à côte; c'était soit de très fins bacilles inclus dans les éléments, soit des formes plus épaisses extra-cellulaires. D'après Limousin, les plus fins bacilles contenus dans les protoplasmas représenteraient un stade de développement précoce, et les bacilles épais et extra-cellulaires un stade plus tardif du cycle évolutif de l'agent pathogène de la lèpre. Les plaques de Pétroff, restèrent stériles, ce qui fit exclure la tuberculose. — K. Shiga, en 1929, inocula une petite quantité d'une émulsion de tissu lépreux dans la chambre antérieure de l'œil d'un chimpanzé. Quelques semaines plus tard, trois petits nodules se montrèrent sur l'iris et disparurent spontanément en deux à trois mois.

II. INOCULATIONS PORTANT SUR LA PEAU,
LE TISSU CELLULAIRE SOUS-CUTANÉ, LES MUQUEUSES
OU LES ORGANES INTERNES

Les premières recherches expérimentales sont dues à Neisser. En 1881, il inocula quatorze lapins et cinq chiens, l'un de ces derniers mourut quatre semaines après l'expérience. Sous la cicatrice, autour du fragment inséré, de coloration jaune brun, existait du tissu conjonctif, infiltré d'une quantité considérable de jeunes cellules bacillifères. Sur un second chien se développa progressivement un nodule au point d'inoculation. Il mourut après 82 jours. Le nodule, du volume d'un haricot, gris jaunâtre, adhérait à la cicatrice et contenait de grosses cellules lépreuses dépourvues de bacilles. Les autres animaux demeurèrent indemnes.

Vers la même époque, A. Hansen avait inoculé des singes, des chats, des lapins, sans aucun résultat positif.

Depuis 1905, Charles Nicolle (de Tunis) a fait toute une série de recherches qui ont été le prototype de nombreuses expériences analogues. En 1905, l'auteur préleva un fragment de lépromes sur un sujet atteint depuis quatre ans de lèpre nodulaire généralisée.

Quelques minutes après la biopsie, le produit du broyage fut inoculé par scarification à la tempe, sur

le pavillon de l'oreille, sur la muqueuse nasale et sur la conjonctive d'un bonnet chinois (*Macacus sinicus*). De la même émulsion fut injectée dans le tissu sous-cutané au devant du pavillon de l'oreille.

Le 62^e jour après l'inoculation du virus, un nodule préauriculaire se développa graduellement, puis, régressa pour disparaître cinquante-six jours après son apparition.

Le 68^e jour, deux petits lépromes se formèrent sur le pavillon de l'oreille. Leur durée fut de 37 jours. L'examen montra dans le chorion des lymphocytes et des leucocytes avec quelques bacilles. Sur le même singe, une seconde inoculation fut pratiquée 23 jours après la disparition complète des premiers accidents. L'inoculation ne fut que de 13 jours et le léprome greffé persista 101 jours. Enfin, le singe subit une troisième inoculation, 32 jours après l'apparition du léprome consécutif à la deuxième inoculation et 69 jours avant sa guérison définitive. L'incubation ne fut que de six jours et l'accident persista 63 jours.

Ces résultats conduisirent l'auteur à formuler les deux lois suivantes (1907) :

1^o *Les singes inoculés avec les produits lépreux, acquièrent une réceptivité de plus en plus grande à l'égard de la lèpre ; cet état réceptif se traduit par la diminution de la période d'incubation et la durée plus*

longue des lésions produites. « Il est possible, ajoute Nicolle, que l'homme ne contracte lui aussi d'une façon définitive la lèpre qu'après une série d'atteintes successives et fugaces, laissant à la suite une réceptivité de plus en plus grande ».

2° La seconde règle, qui se dégage de ces expériences, c'est que, *pour obtenir des résultats positifs il faut utiliser des produits riches en bacilles et provenant des lépreux non traités.*

En 1912, Marchoux, inocula une culture impure, provenant du mucus nasal, à la joue droite d'un *macacus cynomolgus*. Il survint une collection qui s'ouvrit le quatrième jour. Dans le pus de l'abcès, il y avait des bacilles acido-résistants granuleux et des traînées de globi en grand nombre, intra-cellulaires ou libres qui avaient retenu la matière colorante.

En 1925, le même auteur, fit de nouvelles tentatives d'inoculation. De la pulpe splénique contenant des globi en abondance et prélevée à l'autopsie d'une lépreuse cachectique, fut injectée à 15 rats sous la peau et à 5 rats dans le péritoine. Au lieu de l'injection ou dans l'épiploon, on constata des bacilles acido-résistants qui persistaient dix-huit mois plus tard ; dans le voisinage, il n'y avait aucune trace d'inflammation et les ganglions voisins en étaient exempts ; tous les bacilles étaient donc restés confinés au point d'inocu-

lation. Pour établir si les bacilles étaient morts, ils furent injectés à 12 rats ; un an plus tard environ, on ne trouva pas trace de bacilles acido-résistants et même aucune altération. Par contre, des bacilles tués par la chaleur existaient encore non modifiés dans les cellules de l'épiploon chez les rats témoins, 13 mois après l'injection intra-péritonéale.

Reenstierna (1912-1913) inocula un *macacus rhésus* avec une culture pure obtenue en partant d'un diplobacille unique ensemencé dans une goutte d'encre de Chine (Procédé d'isolement de Burri à l'encre de Chine). L'animal reçut dans le lobe frontal du cerveau un centimètre cube et dans ses sciatiques deux centimètres cubes de ce matériel. 49 jours après, survint une contracture de l'un des membres inférieurs, dans la plupart des articulations et sur la face dorsale de l'autre pied apparut une tache violette qui persista longtemps ; en ce point il n'y avait pas de bacilles acido-résistants, mais seulement quelques bacilles non acido-résistants d'aspect diphtéroïde.

En 1925-1926, Reenstierna, entreprit de nouvelles expériences avec des produits paraissant particulièrement virulents : c'était des lépromes récents au stade aigu non traités et contenant des amas bacillaires bien colorés, prélevés sur deux sujets atteints de lèpre tuberculeuse extensive depuis une année environ.

Un certain nombre de nodules récents furent réduits

en une bouillie, additionnée de sérum physiologique et injectée à trois *macacus sinicus* dans plusieurs poches cutanées, dans la muqueuse nasale et dans l'un des testicules; quatre *macacus rhésus* furent inoculés dans la peau.

Du 37^e au 45^e jour se développèrent, sur les trois *macacus sinicus* et deux des *macacus rhésus*, en plusieurs points de l'hypoderme et dans le testicule injecté, des nodules qui atteignirent les dimensions d'un pois à une prune et persistèrent de 40 à 62 jours, un nodule persista même sept mois. Ces nodules, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue histologique ne différaient en rien des lépromes de l'homme. Puis ils furent excisés.

Sur tous les singes, on trouva par dissociation, des bacilles acido-résistants et Gram positifs, bien colorés, souvent très nombreux, et disposés en partie par petits paquets. Ces bacilles étaient situés dans de grandes cellules mononucléées qui en renfermaient au moins 30.

Deux des *macacus sinicus* furent réinoculés, l'un six mois, l'autre sept mois après guérison complète de la première inoculation. L'incubation, comme l'avait déjà noté Charles Nicolle, fut écourtée (19 jours pour l'un, 22 jours pour l'autre). Les nodules persistèrent de 40 à 45 jours.

Reenstierna conclut qu'il a reproduit chez les singes inférieurs une infection localisée de lèpre.

Pour Roffo (1926), les différentes races de singes sont inégalement réceptives à l'égard de la lèpre. En particulier, les singes africains *erythrocelus pata* et *pithecus sinicus* semblent n'être que peu ou pas sensibles à l'égard de la lèpre, puisque des tentatives d'inoculation faites sur eux ont échoué.

Pour Souza-Araujo (1928), la multiplication du bacille de Hansen dans les corps des animaux est possible. Les souris blanches seraient beaucoup plus sensibles à l'infection que les rats blancs.

L'auteur inocula en 1928, avec une émulsion riche en bacilles provenant d'un léprome les animaux suivants :

1° un *pseudo cebus* qui reçut un centimètre cube dans le tissu sous-cutané de la joue droite et un centi-cube dans la cavité péritonéale. Après 23 jours d'incubation on constata un nodule à la face. Il avait été déjà inoculé 4 mois auparavant dans le péritoine avec une émulsion d'un léprome et avait présenté, 43 jours plus tard deux petits nodules sur le front. Les deux incubations avaient donc été de 43, lors de la première inoculation, de 23 jours lors de la seconde ;

2° un rat blanc, auquel un centi-cube fut injecté dans le péritoine. Le résultat fut négatif ;

3° deux souris blanches dont chacune reçut 0,5

centi-cube dans la cavité péritonéale. L'une des souris mourut le lendemain de l'injection ; l'autre, après 23 jours, présenta du côté droit une fistule d'où s'écoulait un liquide riche en bacilles acido-résistants et contenant des globi. L'animal, très malade, fut sacrifié ; il avait une tumeur de un centimètre de diamètre, adhérent au péritoine, aux muscles lombaires et à la rate. Dans les coupes de la tumeur, des ganglions abdominaux, du foie et de la rate il y avait de nombreux bacilles acido-résistants en paquets et aussi en globi. Le foie, en apparence normal à l'œil nu, était infiltré au plus haut point. Il s'agissait, par conséquent, d'une infection généralisée, d'une multiplication des bacilles *in situ*.

Une émulsion de ces organes fut injectée à trois souris, un cochon d'Inde et à un rat blanc. — Deux souris succombèrent, la troisième et le cochon d'Inde restèrent sains. Le rat eut après 18 jours d'incubation, un nodule sous-cutané de l'abdomen ; il était caséifié, quelques bacilles existaient dans le pus et dans le produit de grattage des muscles abdominaux, un globus contenait des bacilles granuleux. Cette constatation, ajoute de Souza-Araujo, est un argument en faveur d'une transmission réalisée de la lèpre.

Ch. Tanimura et I. Sakurane (1930), greffèrent des nodules lépreux à des lapins dans le cerveau et les

reins. — L'examen histologique fait entre le 1^{er} et le 32^e jour leur donna les résultats suivants :

1^o les tubercules lépreux paraissent pouvoir vivre beaucoup plus longtemps dans le cerveau que dans les reins ;

2^o la réaction inflammatoire autour du fragment implanté offre, en général, dans les reins un degré plus élevé que dans le cerveau ;

3^o les bacilles de la lèpre ne paraissent pouvoir cultiver ni dans le cerveau ni dans les reins ;

4^o quelque temps après l'implantation, les bacilles montrent des granulations qui doivent être considérées comme une forme de destruction. Finalement ces bacilles sont résorbés et disparaissent.

Si pour Souza-Araujo les souris blanches sont les plus sensibles à l'infection lépreuse, pour M. Ota et S. Sato (1931-1932) de tous les animaux de laboratoire c'est le rat blanc qui offre les lésions externes les plus évidentes. Ces auteurs affirment que le bacille de Hansen est cultivable et inoculable aux animaux. Des cinq rats blancs inoculés le 26 février 1931, avec 0,6 milligrammes d'une souche de *mycobactérium aurantiacum*, sous la peau du ventre, l'un présenta, après trois mois et demi, un autre après 4 mois, une saillie de la grosseur d'une lentille, sur la joue, à côté du nez ; cette tuméfaction s'accompagna d'une rhinite

dont la sécrétion contenait toujours des amas de bacilles acido-résistants.

Plus tard, la peau que recouvrait cette tumeur s'ulcéra et resta glabre après la guérison de l'ulcère. Le premier animal mourut 172 jours après l'inoculation ; aucun autre changement macroscopique ne fut observé. Le second animal fut tué le 225^e jour : on constata à l'autopsie la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires ; sur les frottis les bacilles acido-résistants ne purent être décelés dans aucun organe. Le troisième animal mourut 181 jours après l'inoculation, sans présenter aucune lésion externe. Chez les deux autres rats, tout récemment, la même saillie sous-cutanée de la joue fut observée.

Cantacuzène et Longhin (1932), après avoir filtré sur bougie L3, une émulsion de lépreme, constatent qu'elle ne contient aucune forme microbienne. Dans ce filtrat existait néanmoins l'ultra-virus de la lèpre, car l'ayant injecté dans la cavité péritonéale des rats blancs dont l'épiploon avait été préalablement bloqué en injectant dans la cavité abdominale deux centimètres cubes d'un mélange de deux centimètres cubes de phosphate disodique (solution à 5 %) avec 0,35 centi-cubes d'une solution de chlorure de calcium à 5 % (méthode de Van Deinse), deux à trois mois plus tard, ces animaux présentèrent une émaciation considérable ; les bacilles de Hansen s'étaient

multipliés dans l'épiloön et provoquèrent une adénopathie de tout le système ganglionnaire.

L. Nadenot et P. Berny (1933), en employant la même méthode de Van Deinse, n'ont pas obtenu, par des inoculations de bacilles de Hansen humains à des rats, les résultats signalés par Cantacuzène et Longhin.

J. Tisseuil et P. Berny ont inoculé directement dans le foie de 20 rats, une suspension en eau physiologique de lépromes humains, riche en bacilles de Hansen, sans obtenir le moindre début d'infection.

Le Professeur Gougerot a fait aussi 30 tentatives de transmission de la lèpre humaine au rat, en recourant aux techniques les plus variées, même à l'inoculation dans les nerfs périphériques et il a constamment échoué.

En 1928, MM. Vaudremer et Sézary et M^{lle} C. Brun ensemencèrent dans du liquide d'*aspergillus fumigatus* 10 centi-cubes de sang provenant d'un lépreux en poussée fébrile. L'examen des ensemencements montra l'existence d'un mycélium cyanophile porteur de granules acido-résistants (grenats).

Ces formes persistèrent pendant trois repiquages successifs en même milieu et disparurent au quatrième repiquage. Trois semaines après l'ensemencement en liquide aspergillaire, on préleva une goutte de ce liquide, qui fut instillée dans le cul-de-sac palpébral d'un lapin albinos. La fente palpébrale fut close par

une agrafe de Michel pendant trois heures. — Un mois plus tard, on vit apparaître une tache jaune punctiforme au centre de la cornée de l'animal qui commença à maigrir et mourut cachectique, cinq mois après. Mais, malheureusement, la pièce n'ayant pas été gardée pendant l'absence des observateurs, l'expérience demeura sans conclusion.

Depuis, les mêmes auteurs ont fait de nouvelles tentatives d'inoculation qui leur ont montré que le rat blanc devenait porteur de germes sans lésions apparentes et que le *macacus cynomolgus* présentait de l'amyotrophie des membres avec contracture et troubles moteurs.

Ces expériences sont en cours, elles seront publiées dans la *Presse Médicale* en octobre 1935, et il ne nous est donc pas permis d'insister sur elles davantage.

ESSAIS DE VACCINOTHERAPIE ANTI-LEPREUSE

Un grand nombre de vaccins ou d'auto-vaccins ont été préparés avec des tissus lépreux, des bacilles extraits de ces tissus ou avec des germes qui présentent des affinités avec le bacille de Hansen.

En 1904, E.R. Rost, de l'Inde, retira de ses cultures du bacille de la lèpre une substance, *la léproline*, qui serait douée des propriétés spécifiques. Quand on l'injecte à un lépreux, elle provoque une turgescence des taches anesthésiques, un gonflement des tubercules et une ascension thermique. Lorsque les phénomènes locaux et généraux se sont éteints, le lépreux, dit Rost, éprouve une amélioration notable. Les tubercules s'affaissent, les macules s'effacent, l'anesthésie se dissipe, les ulcères de mauvais aspect tendent à se cicatriser. La léproline est inoffensive ; on doit pourtant s'abstenir de l'injecter aux sujets en période aiguë, aux cachectiques, aux albuminuriques et aux lépreux entachés de tuberculose.

De Beurmann qui a vu, à la léproserie de Rangoon,

des malades traités par la léproline, dit qu'ils étaient très améliorés et pratiquement guéris. Avec Gougerot, il a obtenu à l'hôpital Saint-Louis des résultats qu'il juge très satisfaisants, surtout chez les sujets qui avaient des réactions intenses après les premières injections de 10 cc. de léproline et chez lesquels les mêmes injections, répétées tous les dix jours, donnaient des réactions de moins en moins fortes. « Les observations de Rost et celles que nous avons pu suivre, concluent de Beurmann et Gougerot, montrent que cette méthode de traitement arrête l'évolution de la maladie, qu'elle améliore les lépreux et qu'elle peut, si elle est poursuivie assez longtemps, amener une guérison complète ainsi que nous l'avons vu en Birmanie ». Mais Jeanselme, pendant son séjour à la léproserie de Rangoon, en 1900, n'a constaté aucun effet utile de l'emploi de la léproline.

En 1905, Deycke, a obtenu en partant des lépromes, la culture d'un *streptothrix léproïde*. De ce bacille acido-résistant, qui n'aurait aucune connexion avec le bacille de Hansen, il a retiré une graisse bactérienne le *Nastin* qui, combinée avec le chlorure de benzoyle (Nastin B) aurait la propriété de désagréger l'enveloppe des bacilles acidophiles et par conséquent de favoriser leur bactériolyse.

Il existe trois préparations de Nastin B (Nastin B₀, Nastin B₁, Nastin B₂) qui ne diffèrent entre elles que

par le degré de concentration du Nastin, la teneur en chlorure de benzoyle étant constante. Il faut que l'injection de ce médicament soit strictement sous-cutanée et non intramusculaire. Il n'y a d'autres contre-indications que les complications viscérales, la néphrite en particulier.

Les résultats thérapeutiques ont été inconstants et le plus souvent nuls, et le Nastin est tombé actuellement en complet discrédit.

Pour H.P. Lie, le Nastin aurait une action certaine sur la lèpre, mais il ne serait pas un remède spécifique ; le bacille léproïde possède les réactions qui appartiennent en commun aux acidophiles et il peut réveiller une tuberculose latente.

Kitasato a essayé le Nastin sur sept lépreux. Il a injecté de 8,5 cc. à 70 cc. pendant un laps de temps variant de quatre à quinze mois sans obtenir aucun résultat.

Jeanselme a fait à une malade, tous les cinq jours, une injection de Nastin B₁, pendant six mois, sans être parvenu à enrayer les poussées fébriles subintrantes de macules et des tubercules.

*PREPARATION DU VACCIN ANTI-HANSENIEN
DE VAUDREMER, SEZARY ET M^{lle} BRUN*

Après de nombreux essais les auteurs ont établi ainsi la préparation de leur vaccin :

Des cultures de 48 heures en boîtes de Roux des souches, 1^o, 2^o, 6^o lépromes; les filtrats granulaire et bacillaire sont émulsionnés en sérum physiologique. Les émulsions de 50 à 60 cc., sont recueillies séparément en ballons et subissent immédiatement l'action de la teinture d'iode fraîche.

Par de nombreux essais antérieurs, la quantité d'antiseptique, calculée en Iode, nécessaire et suffisante avait été déterminée pour chacune des souches :

3,5 pour 1.000 pour les souches 1^o et 2^o lépromes;

3 pour 1.000 pour les souches 6^o lépromes et
filtrat granulaire;

4,5 pour 1.000 pour filtrat bacillaire.

Les ballons sont fréquemment agités pendant les premières 24 heures et après cinq jours de contact on procède auxensemencements de contrôle.

Ceux-ci sont examinés deux fois par semaine et maintenus en observation pendant trois mois. Ce long délai a été imposé aux auteurs par quelques résultats très tardifs de leur contrôle.

Au bout de ce temps, les contrôles étant négatifs, les émulsions sont neutralisées par l'hyposulfite de sodium, mélangées et diluées en allonge dans quatre litres de sérum physiologique. Le titrage de ces vaccins fait à l'hématimètre indique 50 millions de germes par centimètre cube.

MODE D'EMPLOI DU VACCIN

L'action des vaccins s'épuisant rapidement il est inutile de faire des séries d'injections nombreuses. Le traitement peut être conduit de la façon suivante :

Faire au maximum deux injections intramusculaires par semaine en commençant par 1/4 de centimètre cube et augmenter progressivement les doses jusqu'à 2 cc. Au total, ne pas dépasser 10 ou 12 injections par série.

Dans les intervalles qui séparent les séries d'injections on aura tout avantage à employer les préparations chaulmoogriques qui sont surtout utiles dans les manifestations non allergiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(A. Sézary, A. Vaudremer et M^{lle} C. Brun)

Z.V.R..., âgé de 19 ans, originaire d'Indo-Chine, nous est envoyé le 11 avril 1932. Sa maladie a commencé en décembre 1931, sans poussée fébrile, par des fourmillements et une parésie dans le domaine du nerf cubital gauche. Deux mois après, il existait une griffe cubitale, avec atrophie marquée de l'éminence hypothénar, des interosseux et de l'adducteur profond du pouce. En même temps, le membre supérieur gauche se couvrait d'une nappe érythémateuse, qui occupait la face postérieure et la face interne de l'avant-bras et du tiers inférieur du bras.

Cette nappe, ainsi que nous le constatons le 4 avril, a une teinte fauve caractéristique, moins accusée au centre qu'à la périphérie. Elle est très légèrement infiltrée et présente des troubles sensitifs consistant en une dissociation thermo-analgésique des plus nettes. Quelques taches érythémateuses isolées de petites dimensions se retrouvent sur les deux bras, sur les membres inférieurs, sur les cuisses et même

sur la face ; les troubles sensitifs ne se retrouvent que sur certaines d'entre elles.

Cette association d'une griffe cubitale et de ces lésions cutanées de couleur fauve et thermo-analgésiques en imposait pour le diagnostic de lèpre. Ce diagnostic était confirmé par la constatation d'une hypertrophie nodulaire des nerfs cubitaux surtout marquée à gauche (notons qu'à droite il existe une légère amyotrophie hypothénar).

Il n'y a cependant pas de rhinite et la recherche du bacille de Hansen dans le nez, même après raclage de la muqueuse, s'est montrée négative. Les appareils et les réflexes sont normaux.

Après notre examen, le malade s'absente six mois. Il revient nous voir le 24 octobre 1932. La paralysie et les amyotrophies ne se sont pas modifiées. La nappe fauve s'est agrandie, tandis que son centre est devenu nettement achromique. De nouvelles petites taches sont apparues sur le reste de la peau.

La *vaccinothérapie* est commencée le 28 octobre 1932, avec la technique suivante : deux fois par semaine une injection intramusculaire aux doses successives de $1/4$, $1/4$, $1/2$, $3/4$ et 1 cc., cette dernière dose est répétée ensuite 17 fois (22 injections au total). Il n'y a eu aucune réaction locale ou générale. Ce jour-là le malade reçoit $1/4$ de cc. de vaccin. Quelques heures après l'injection, il éprouve, sur le trajet du nerf

cubital, des fourmillements, qu'il n'avait pas ressenti, depuis le début de son affection. Ces fourmillements n'ont duré que 12 heures. Ils ont apparu à plusieurs reprises, durant quelques secondes seulement, pendant les deux premières semaines du traitement, puis ils ont disparu.

Le 25 novembre, jour de la neuvième injection et de la cinquième dose de 1 cc, on constate que la nappe fauve a notablement diminué d'étendue, résultat qui s'est produit progressivement à partir de la quatrième piqûre. De plus, il n'est pas apparu de nouvelle petite tache érythémateuse.

Le 13 décembre, jour de la quatorzième injection, les lésions cutanées sont en voie d'effacement.

La vaccinothérapie est terminée le 13 janvier 1933.

Le 21 janvier, la lésion cutanée, dans sa presque totalité, a fait place à un placard légèrement achromique, entouré d'une mince bordure érythémateuse.

Le 31 janvier, on ne trouve plus que des traces de l'ancienne plaque fauve. La plupart des petites taches disséminées sur le corps ont disparu ou sont en voie d'effacement. Les troubles de la sensibilité persistent sur l'avant-bras gauche. Cependant les dimensions de la plaque thermo-analgésique se sont légèrement réduites. Nous avons de plus l'impression nette que l'hypertrophie nodulaire du nerf cubital gauche a diminué.

OBSERVATION N° 2

(A. Touraine et Ch. Ribadeau-Dumas)

S... Raquel est née en 1908 à Alep. Elle a vécu à Buenos-Ayres, depuis un âge qu'elle ne peut pas préciser, jusqu'à dix-neuf ans et a passé un an à Alexandrie où les premiers signes de sa maladie se sont manifestés sous forme d'épistaxis à répétition puis de coryza chronique avec poussées fébriles et éruption de léproïdes. Elle est alors venue en France, d'abord à Marseille, où elle est restée quelques mois, puis à Paris. Elle est hospitalisée à Saint-Louis depuis trois ans.

Mariée à 12 ans, elle n'a pas eu d'enfants. Ses parents, son mari seraient bien portants. Sa lèpre remonte donc à 4 ou 5 ans, et après avoir évolué assez rapidement pendant deux ou trois ans, elle ne progresse plus que très lentement depuis 1931. Cependant elle est devenue aveugle en fin de 1930 et la paralysie polynévritique des jambes, date de juillet 1932.

L'état est le suivant en décembre 1932 :

Symptômes cutanés. — La face est très atteinte. Les paupières sont fermées, bouffies, rougeâtres, on les soulève assez difficilement pour voir une kératite et une iritis bilatérales. L'amaurose est complète. Des lépromes volumineux et saillants boursoufflent et déforment les narines, les deux lèvres et, plus discrè-

tement, le menton, les régions sourcilières, les oreilles. Sur le nez et les lèvres, nombre de tubercules sont ulcérés, croûteux et s'accompagnent de fissures, de rhagades suintantes ou suppurantes. Les joues sont parsemées de taches pigmentaires et violacées.

Le thorax, les épaules, les bras, les avant-bras et les cuisses montrent de nombreuses taches pigmentaires et, par places, quelques tubercules.

Aux mains, les lésions sont très marquées. Tous les doigts sauf les pouces, sont déformés par de volumineux lépromes. Ceux qui siègent à la tête du deuxième métacarpien droit, des deuxième et troisième métacarpiens gauches, à l'extrémité de la première phalange de l'index droit et du médius gauche sont particulièrement importants, ulcérés et croûteux.

Aux pieds, les lésions sont du même type, mais plus atténuées, sauf un fort léprome à l'extrémité antérieure du premier métatarsien droit.

Symptômes nerveux. — En plus de l'iritis et de la kératite double on note une polynévrite des deux membres inférieurs avec troubles trophiques des orteils mis en griffe, amyotrophie des quadriceps, de la loge antérieure de la jambe, des plantes des pieds.

La paralysie n'est pas absolue, mais la marche, la station debout, sont impossibles. Des douleurs en éclair, des dysesthésies, crampes, fourmillements,

affectent les jambes. Les réflexes sont conservés sauf le rotulien gauche.

On note des zones tantôt d'hyper, tantôt d'hypoesthésie, sur les placards violacés. La dissociation syringomyélique est nette depuis les orteils jusqu'au-dessus des genoux.

Les nerfs cubitaux sont nettement hypertrophiés, un peu monoliforme ; il existe de l'atrophie des deux éminences hypothénar.

L'état général est médiocre, la voix faible et cassée. La température est normale, sauf dans les périodes où elle présente des accidents d'origine streptococcique qui sont fréquents chez elle. Elle en est actuellement à son cinquième érysipèle de la face et ne compte plus les poussées de lymphangite, d'adénite, les suppurations cutanées.

Depuis son entrée à Saint-Louis, la malade a été soignée par l'huile de chaulmoogra tantôt par ingestion, tantôt par injections, mais sans résultat appréciable. Tout au plus peut-on penser que, par cette médication, les symptômes cutanés sont restés à peu près stationnaires.

Nous avons commencé la vaccinothérapie le 20 décembre dernier (1932), en utilisant les ampoules qui nous ont été aimablement données par M. Sézary et par M. Vaudremer. Ce vaccin conservé en ampoules de deux centimètres cubes, a été injecté par voie

intramusculaire, tous les trois jours à doses progressives, augmentant d'un quart de centi-cube chaque fois, qui était aussi la dose initiale, jusqu'à un maximum de deux centi-cubes. C'est ainsi que la malade a reçu : du 20 au 31 décembre, 2,5 cc, du 1^{er} au 10 janvier, 4,5 cc., du 11 au 20 et du 21 au 30 janvier 6 cc., soit au total 21 centimètres cubes (une dernière injection de 2 cc. a été faite le 2 février), en 14 injections.

Dès le 10 janvier, nous avons noté une amélioration indiscutable qui s'est accentuée jusque vers le 25 janvier. A cette époque le jétage, qui était abondant et permanent, a disparu. Les ulcérations de la face et des mains se sont asséchées au point qu'on a pu débarrasser la malade des pansements qui les recouvraient depuis plusieurs mois. Nombre de lépromes ont diminué de relief et le fait est particulièrement frappant pour les tubercules de la lèvre supérieure et pour ceux des 2^e et 3^e métacarpiens de la main gauche, du 2^e métacarpien et de l'index de la main droite. Certains doigts sont encore tuméfiés dans leur ensemble, en particulier l'index droit et le médius gauche. Cependant, à partir du 25 janvier, les progrès se sont ralentis et il nous a paru que l'amélioration subissait un temps d'arrêt. La malade présente, depuis le 4 février, une lymphangite de la jambe gauche, un érysipèle de la face qui ont porté sa température entre 38°5 et 39°. Cette poussée strep-

tococcique semble avoir réanimé les lésions lépreuses dont certaines se sont remises à suppurer. La malade est alors mise au repos pendant trois semaines.

Aucune des injections n'a été douloureuse, n'a provoqué de fièvre, ni de réaction immédiate locale sur les accidents cutanés ou nerveux, elles ont donc été très bien supportées.

OBSERVATION N° 3

(A. Sézary, G. Lévy et M. Bolgert)

D.... (Simone), dactylographe, âgée de 24 ans, métisse, originaire de l'Afrique Occidentale française, est venue en France à l'âge de neuf ans et y a toujours vécu, sauf pendant un séjour qu'elle a fait dans son pays natal de 1927 à 1930. Elle entre dans notre service le 6 décembre 1933, parce qu'elle a beaucoup maigri, (elle pèse 41 kilogrammes), a de la fièvre et souffre de vertiges et de dyspnée. Un médecin consulté en ville lui a prescrit de la digitaline. Il a recherché le bacille de Hansen dans son mucus nasal. La recherche ayant donné un résultat positif, il a fait 23 injections intramusculaires de chaulmoogra, qui ont été mal supportées et n'ont eu aucune action thérapeutique.

Chez notre malade, les premières manifestations de la lèpre sont insidieuses. Le début a été marqué par de

l'amaigrissement et des taches dépigmentées. Il remonte à 1932.

En février 1933 sont survenus des élancements et des fourmillements dans les membres inférieurs; ces symptômes étaient surtout marqués pendant la marche qu'ils rendaient très difficile. En mai, ils ont pris une grande acuité. A cette époque, est apparu un œdème des membres inférieurs, remontant jusqu'aux genoux. En août, les doigts et les mains deviennent à leur tour le siège d'un œdème très marqué accompagné d'une hyperesthésie des pieds et des mains qui rend tout contact insupportable. Elle voit apparaître sur son tronc des taches pigmentées. En septembre après des épistaxies à répétitions, s'installe un coryza tenace. En octobre surviennent une grosse asthénie qui oblige la malade à s'aliter, puis les symptômes déjà signalés qui l'ont incitée à consulter.

Nous sommes en présence d'une femme très fatiguée, très amaigrie (elle a perdu 15 kg. en sept mois). Elle a de la fièvre, sa température est en moyenne de 37°5 le matin, de 38° 5 le soir.

Quand on l'examine, on est frappé d'abord par une énorme tuméfaction des doigts et des mains. Les doigts sont boudinés. Le dos des mains est infiltré jusqu'au poignet. Il s'agit d'un œdème chaud, ne donnant pas de godet, recouvert par une peau lui-

sante. Une tuméfaction analogue existe aux pieds et à la partie inférieure des jambes. Il n'y a aucune douleur articulaire, mais une hyperesthésie très vive, qui est également marquée aux mains et aux plantes des pieds : tout contact superficiel étant douloureux, il en résulte une impotence fonctionnelle marquée. Aux mains, cette hyperesthésie tactile s'accompagne d'une hypoesthésie douloureuse et thermique. Aux membres inférieurs, on note une anesthésie douloureuse et thermique totale jusqu'au tiers inférieur des deux jambes. Les nerfs cubitiaux dans la région sus-épitrochléenne sont hypertrophiés et hyperesthésiques. Il y a une ébauche de griffe cubitale aux deux mains. Les sciatiques poplités externes sont normaux. Les reflexes tendineux, difficiles à étudier, à cause de l'hyperesthésie, sont normaux, sauf les rotuliens qui sont un peu vifs. Enfin, la force segmentaire des mains et des pieds est nettement diminuée.

Sur la peau, on voit un certain nombre de taches fauves, sur lesquelles la sensibilité tactile est conservée, mais la douleur et la température ne sont pas perçues.

Il existe du coryza. Dans la sécrétion nasale, nous mettons en évidence des bacilles de Hansen. Poumons normaux. Tachycardie. Pas d'albuminurie.

La malade qui venait d'être traitée sans succès par les injections de chaulmoogra est soumise à la vaccinothérapie. Du 13 décembre au 19 janvier, elle

reçoit neuf injections du vaccin antilépreux de Vaudremer.

Le 13 décembre, elle reçoit $1 \frac{1}{4}$ de cc. Les douleurs des mains s'atténuent dès le lendemain et disparaissent trois jours après l'injection. Les douleurs des pieds sont seulement atténuées, mais d'une façon très nette.

Le 16 décembre, $1 \frac{1}{2}$ cc. de vaccin. *Le 19*, $3 \frac{1}{4}$ de cc. Les douleurs ont cessé partout, sauf à la plante des pieds où il persiste toujours une légère hyperesthésie. L'œdème a disparu complètement aux doigts et a notablement diminué aux mains et aux membres inférieurs.

Les 23 et 26 décembre, injection de 1 cc. de vaccin. Des douleurs reparaissent aux membres inférieurs, accompagnées d'élancements, mais bien moins vives qu'au début. Le poids est de 44 kg. 100.

Les 5, 9, 13, 19 janvier, injection de 2 cc. de vaccin. *Le 20 janvier* on trouve encore un léger œdème des extrémités où la peau desquame fortement. Les douleurs, beaucoup moins vives qu'au début, n'ont pas totalement disparu. La température, à partir du 6 janvier, oscille autour de 37° . Elle redevient normale à partir du 25 janvier.

Aucun traitement du 20 janvier au 27 février. La malade qui avait perdu 2 kg. en janvier, reprend alors son poids.

Nous recommençons la vaccinothérapie du 27 février au 10 avril 1934 (14 injections bi-hebdomadaires de 1/4 cc. jusqu'à 2 cc.).

Le 23 mars, après la neuvième injection, l'amélioration est très marquée. Les douleurs ont totalement cessé et la malade peut marcher. L'œdème a totalement disparu aux membres inférieurs et à la main droite. Il en persiste des traces à la main gauche. Le poids est de 45 kg. le 14 mars. Cependant, contrastant avec cette amélioration, la fièvre reparait à partir du 24 mars ; la température, qui était redevenue normale, oscille de nouveau entre 37°5 et 38°5. L'amaigrissement reprend (41 kg. 500 le 10 avril). A ce moment on cesse les injections. On prescrit de la digitaline. Tension artérielle 13-9.

Le 12 mai, la température redevient normale. Les troubles fonctionnels ont disparu, la malade ne ressent plus aucun malaise. Il n'y a plus d'œdème, ni de douleurs. Le poids a remonté à 47 kg. Seuls persistent les taches pigmentaires, les troubles de la sensibilité objective des mains et des doigts, l'hypertrophie des cubitaux. Pas d'albuminurie, ni de bactériurie.

La malade reçoit de nouvelles séries de douze injections de vaccin (dont 10 de 2 cc.) en mai-juin et en août-septembre.

Son état est actuellement excellent. Il contraste

avec celui qu'elle avait à son entrée à l'hôpital. Son poids est de 47 kg. 100. Sur la peau on ne trouve plus qu'un certain nombre de taches pigmentées sur la face et dépigmentées sur la région lombaire. Les pieds ont repris leur aspect normal. Aux mains, on voit encore une griffe cubitale, moins marquée qu'auparavant, les téguments ne sont plus infiltrés. Les nerfs cubitaux sont encore épaissis dans les régions épitrochléennes, mais ne sont plus douloureux à la pression. Les troubles de la sensibilité sont encore décelables aux pieds et aux mains sous forme d'hyperesthésie tactile.

La recherche des bacilles de Hansen dans la muqueuse nasale s'est montrée négative le 1^{er} octobre.

OBSERVATION N° 4

K.... (H.), originaire du Caire, âgé de 28 ans, a vécu en Egypte jusqu'en 1926. Il vient en France faire ses études. Quelques mois après son arrivée, il est atteint d'une éruption de nodules qui, plus tard, s'ulcérèrent et qu'on considéra d'abord comme des lésions syphilitiques.

En juillet 1927, survient chez lui brusquement, sans douleurs, un œdème important des mains, des pieds, des paupières. On porte alors le diagnostic de lèpre et on institue un traitement par le collobiase

de chaulmoogra. L'œdème disparaît au bout de deux mois et les lépromes ulcérés se cicatrisent peu à peu.

En 1928, le malade est examiné par le professeur Jeanselme qui confirme le diagnostic et prescrit des injections d'éther chaulmoogrique et de Karpotran. Ce traitement est suivi jusqu'en 1930. Cependant, en 1930, l'œdème des mains, des pieds et de la face reparaît, toujours indolore, plus marqué qu'en 1927, sauf à la face. Il en résulte une impotence fonctionnelle très marquée. En même temps, malgré l'absence de fièvre, il existe une asthénie intense. En décembre, le malade est obligé de s'aliter, et son alitement va durer six mois. Il est traité par des injections intra-veineuses de colloïdase de chaulmoogra. Son état s'améliore lentement. Les œdèmes ne disparaissent qu'au bout de cinq mois.

En 1933, on reprend les injections d'éther chaulmoogrique. Après la cinquième survient, pour la troisième fois, un œdème des mains, des pieds et de la face, qui cette fois est très douloureux et s'accompagne de fièvre. C'est alors (29 mai) que nous avons pu examiner le malade. La peau est fortement tendue par un œdème très marqué. Elle est brillante et de couleur lie de vin. La face est fortement infiltrée. L'œil droit est complètement fermé, l'œil gauche ne peut que partiellement s'ouvrir. Les mains sont complètement tuméfiées, de même que les avant-bras.

Les pieds sont aussi enflés. Les douleurs, dont sont le siège ces régions œdématisées, ne sont calmées ni par les analgésiques, ni par les hypnotiques : elles sont très vives et empêchent le sommeil.

Par ailleurs, l'examen montre des taches érythémato-pigmentées sur tout le corps, de petits lépromes sur les oreilles, une hypertrophie nodulaire des nerfs cubitaux, une griffe cubitale aux deux mains, un mal perforant plantaire. Cependant nous ne trouvons pas de bacille de Hansen dans le mucus nasal.

Pendant douze jours, malgré deux injections intramusculaires d'huile de chaulmoogra, les douleurs persistent, toujours intolérables, et l'œdème s'accroît.

Le 14 juin, nous commençons le traitement par le vaccin de Vaudremer. *Dès la troisième injection, les douleurs perdent de leur acuité : le malade se sent considérablement soulagé. Après la cinquième piqûre, les œdèmes commencent à diminuer.* Après un mois et demi de traitement, c'est-à-dire douze injections, les douleurs et l'œdème ont complètement disparu.

Depuis cette époque, le malade a reçu deux séries de vingt injections et deux séries de dix injections de vaccin. Les œdèmes n'ont plus reparu. Aujourd'hui les taches cutanées sont moins pigmentées. A l'exception d'un seul, les lépromes des oreilles se sont flétris, sans que cependant on puisse affirmer que ce résultat, survenu tardivement soit dû au vaccin.

L'hypertrophie des cubitiaux, les griffes cubitales, le mal perforant ne se sont pas modifiés. L'état général est excellent.

OBSERVATION N° 5

A... (Emile), âgé de 33 ans, originaire de la Guadeloupe, est atteint de lèpre depuis l'âge de vingt-quatre ans. Le début a été marqué en 1925 par de l'hyperesthésie des mains et des pieds, des œdèmes passagers, des lépromes sur les oreilles, des macules cutanés. Dès cette époque on a constaté des bacilles de Hansen dans le mucus nasal. Le malade est traité jusqu'en 1932 par des capsules de chaulmoogra, ce qui n'a pas empêché la lèpre d'évoluer avec des poussées fébriles accompagnées d'arthralgies.

Quand nous l'examinons en 1932, nous constatons, outre les lésions cutanées déjà citées, de l'hypersensibilité des cubitiaux qui sont épaissis, de la kératite ponctuée.

A partir du 14 octobre, nous pratiquons une série de 25 injections intraveineuses de collobiase de chaulmoogra. Amélioration légère de l'hyperesthésie et des arthralgies.

Le 15 février 1933, l'état général est médiocre. Une poussée de lépromes disséminés sur tout le corps est apparue. Iritis gauche très douloureuse.

Du 15 février au 23 mai, le malade reçoit vingt injections de vaccin de Vaudremer, aux doses de $1/4$, $1/2$, puis trois fois un centimètre cube, puis quinze fois 2 cc.

Dès la quatrième injection, amélioration très marquée de l'iritis : les douleurs et la photophobie ont disparu, la rougeur est moins vive, l'iris moins trouble. Cependant, l'état général n'est pas modifié ; les lépromes cutanés ont plutôt augmenté de nombre.

Après la sixième injection, l'état général s'améliore.
Statu quo des lépromes.

Au début de mai, l'iritis est guérie. Mais alors que le malade reçoit encore des injections de vaccin, se produit une nouvelle poussée des lépromes. Puis, *statu quo*.

Du 13 juin au 26 août 1933, nouvelle série de vingt injections de vaccin qui n'amène aucune modification.

Du 3 octobre au 23 novembre, injections de collobiase de chaulmoogra. Légère régression des lépromes.

Le 4 décembre, nouvelle poussée d'iritis très douloureuse, empêchant le sommeil, sans fièvre, sans modifications des lépromes cutanés. Traitement local par l'atropine, sans résultat appréciable.

Le 13 janvier 1934, on reprend les injections de vaccin. *Dès le lendemain de la première injection* ($1/4$ de cc. seulement), diminution de la douleur oculaire. Après la seconde, le 17 janvier, le malade

ne souffre plus, il peut ouvrir l'œil, la congestion a notablement diminué. Aucune modification des lépromes cutanés. On continue le vaccin jusque vers le 15 avril.

Le 30 mai, troisième poussée d'iritis, traitée aussitôt par le vaccin, qui donne encore un très bon résultat. Le 15 juin, l'œil est redevenu à peu près normal. Les lépromes non seulement ne sont pas influencés, mais paraissent plus nombreux. Les macules pigmentées existant depuis 1925 persistent.

Après un traitement par des injections d'éther chaulmoogrique, le malade a eu pendant cinq jours une fièvre élevée. Vingt jours après, les lépromes qui avaient résisté à toutes les thérapeutiques y compris le vaccin, se sont affaïssés. La plupart sont remplacés par des macules brunâtres, d'autres sont seulement très affaïssés. La fièvre a donc réussi ce que ni la chimiothérapie, ni la vaccinothérapie n'avaient pu réaliser.

L'état général du malade est actuellement très bon.

OBSERVATION N° 6

(*M^{me} Spitzer*)

Le 24 octobre 1933. — Petit malade âgé de douze ans, envoyé par Mme le Dr Clitandre, de Fort-de-France (Martinique), pour des lésions siégeant aux membres inférieurs dont le début remonte à un an.

Il y a un an le malade a vu apparaître sur ses cuis-

ses des taches rouges aqueuses. Depuis, le malade a vu l'extension de la lésion (en grandeur et en nombre), cependant son état général n'a nullement été touché.

Examen. — On voit sur les fesses, sur les cuisses, sur les jambes et au dos du pied des taches érythémato-squameuses, dont le diamètre est de 5, 7, 10 centimètres légèrement pigmentées ; d'autre part, quelques taches blanches et des nodules infiltrés et pigmentés avec un léger état rugueux. Au-dessous du genou droit on trouve une petite papule de consistance mollasse, nettement pigmentée, un nodule ulcéré se trouve au dos du pied droit, une tache blanche au creux poplité droit. Une infiltration de la grandeur d'une pomme de main siégeant au-dessus du tibia droit, mais ne faisant pas corps avec celui-ci, une infiltration mollasse du prépuce, lésion apparue tout récemment pendant la traversée.

Il existe sur les plaques une anesthésie à la piquûre caractéristique de la lèpre.

Les réflexes tendineux sont normaux : rotuliens, achilléens, cubitiaux et radiopronateurs.

Pas de thermoanesthésie dissociée, et aucune autre anesthésie ni sur le corps, ni à l'endroit des taches.

Pas de douleurs, pas de névralgies, pas de céphalées, pas de fourmillements, pas de sensations de froid, pas de vertiges, pas de pâleur, pas de faiblesse, pas de somnolence, pas d'inappétence, pas de fièvre,

pas de coryza, pas d'atrophie musculaire, aucune lésion oculaire.

Poumon, cœur, rate, foie, ne présentent rien d'anormal.

Réactions de Bordet-Wassermann, Hecht, et Kahn ont été négatives.

Examen du mucus nasal : 0 pour bacille de Hansen.

Examen du mucus nasal après K.I. : 0 pour bacille de Hansen.

Examen direct des lésions après biopsie : bacille de Hansen, positif.

Le malade a été considéré comme syphilitique à la Martinique et a été soigné par des injections de cyanure de mercure et de l'huile grise pendant six mois, car la lèpre n'a pas été diagnostiquée.

Antécédents. — L'enfant, né à terme, a marché à l'âge de un an, a été toujours bien portant.

Père : né à la Martinique de père et mère français de la région de la Somme.

Mère : martiniquaise, bien portante, a eu deux grossesses :

1° une fille âgée de vingt-cinq ans, mariée depuis un an, bien portante ;

2° le petit malade en question.

Le cousin du malade, fils de la sœur de sa mère est mort à l'âge de quinze ans et avait la lèpre.

Le 26 octobre 1933. — Consultation avec M. le Dr.

Milian qui confirma le diagnostic de lèpre. M. Milian conseille de faire douze injections d'hyrganol et de continuer le traitement ensuite par le vaccin de Vaudremer.

Le 9 décembre 1933. — Le malade a reçu douze piqûres d'hyrganol, deux injections intramusculaires par semaine à doses croissantes : 1/2 cc., 1 cc., 1 1/2 cc., 2 cc. Restant avec la dose de 2 cc. Le malade se porte bien. Les taches sont moins rouges et moins squameuses.

Le 13 décembre 1933. — Je commence le vaccin de Vaudremer : 1/4 de cc. A partir de ce jour le malade reçoit le vaccin à doses croissantes : 1/2 cc., 1 cc., 2 cc., à raison de deux injections par semaine.

Le 16 décembre 1933. — J'injecte ce vaccin dans une lésion nodulaire.

Le 17 décembre 1933. — Vingt quatre heures après la piqûre les plaques sont légèrement plus rouges, petite papule à l'endroit de la piqûre. L'état général est bon, pas de réaction fébrile.

Le 21 décembre 1933. — La rougeur est disparue, le nodule est aplati.

Le 2 février 1934. — J'injecte systématiquement le vaccin dans les nodules. Il se produit toujours une sorte d'hypodermo-réaction. Les tissus malades sont fondus, à l'endroit des nodules on trouve un aplatissement, même un enfoncement.

Le 21 février. — Le malade a reçu vingt deux injections de vaccin. Les rougeurs sont disparues, ainsi que les infiltrations et l'état squameux.

L'ulcération du pied droit est guérie, la petite papulle mollasse au-dessus du genou droit est complètement disparue. L'infiltration du prépuce n'existe plus. Le malade a augmenté de 3 kg.

Mis au repos pendant quinze jours.

Le 7 mars 1934. — Le malade revient après un repos de deux semaines. Il se porte bien, les lésions n'ont pas changé. Je reprends le traitement par le vaccin de Vaudremer et j'injecte 2 cc. intra-musculaire.

Le 10 avril 1934. — Le malade a reçu vingt-six injections de vaccin de Vaudremer. La coloration de la peau devient plus uniforme, les taches blanches se pigmentent et les taches pigmentées sont moins foncées et leur coloration se confond avec la peau normale. La grande infiltration au-dessus du tibia droit est complètement disparue, pas de nodule, pas d'infiltration.

Le malade a grossi de 2 kg. encore. Il se porte très bien. Examen du mucus négatif.

CONCLUSIONS

I. D'après Vaudremer, le bacille de Hansen comme le bacille de la tuberculose est cultivable ; il passe au cours de son développement par des stades successifs avant de revêtir les caractères acido-résistants considérés jusqu'ici comme obligatoires et constants. Il contient en outre des éléments filtrables à travers la bougie L3. Le bacille de la lèpre est inoculable aux animaux et en particulier au singe.

II. Le vaccin antilépreux de Vaudremer a une action indiscutable sur certaines manifestations de la lèpre. Il a réussi sur celles qui apparaissent rapidement (oedèmes, douleurs névralgiques, iritis,) il a échoué sur celles qui s'installent lentement (tubercules, névrites), parfois cependant, après avoir donné une amélioration passagère. Il n'a pas eu d'action préventive sur les complications iriennes.

Cette action dissociée du vaccin s'observe aussi avec le vaccin antituberculeux de Vaudremer qui réussit sur nombre de tuberculides, échoue par contre sur le lupus tuberculeux. Ce résultat s'accorde par-

faitement avec la doctrine émise par MM. Teissier, Reilly et Rivalier sur le mode d'action des vaccins. Car nous voyons ce traitement n'agir que sur les manifestations de nature allergique.

III. Le vaccin anti-hansénien ne semble pas agir comme médication de choc banale. Le réactogène qu'il contient est en quantité minime et il n'est pas associé à des albumines. M. Sézary est arrivé à enrayer par le choc (arséno-benzènes, antohémothérapie, or, hyposulfite de soude, etc...) des poussées évolutives de la lèpre ; mais les effets obtenus ont été très inconstants. Avec le vaccin, par contre, l'action a été plus complète et plus constante.

IV. Il ne faut pas demander à cette vaccinothérapie, comme à toute vaccinothérapie d'une maladie chronique plus qu'elle peut donner. Ses indications, pour limitées qu'elles nous paraissent, n'en sont pas moins précieuses. Devant l'inconstance des différentes médications préconisées contre la lèpre, il nous semble que le vaccin de Vaudremer constitue une arme efficace contre les poussées évolutives de ce terrible fléau de tous les temps, qu'est la lèpre.

Vu, le Doyen,
ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Burnet (E.).** — Rapport sur la conférence de Manille (*Revue de l'Hygiène*, Paris, juin, 1932).
- Cantacuzène et Longhin.** — *Académie des Sciences*, 19 septembre 1932.
- Beurmann (de) et Gougerot.** — « Contribution à l'étude bactériologique de la lèpre. La léproline de Rost (*Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1907, p. 1397). — « Traitement de la lèpre par la léproline », *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1907, p. 1417).
- Gougerot.** — *La dermatologie en clientèle*, Maloine, Ed. 1932.
- Jeanselme.** — *La lèpre*, G. Doin et C^{te} Editeurs, 1934.
- Kedrowsky.** — « Variabilité des microbes du groupe acido-résistant », (*Revue de la tuberculose* n° 8, Paris, 1930). — « Etude sur la morphologie et la biologie du microbe lépreux et son inoculation aux animaux », (*III^e Conférence internationale de la lèpre*, Strasbourg, juillet 1923).
- Lépine et Markianos.** — « Sur la perméabilité de l'intestin du jeune rat au bacille de la lèpre humaine, (*Soc. de Biol. de Paris*, 7 janvier 1933).
- Marchoux (E.).** — « Le rat et la lèpre », (*Revue colon. de médecine et de chirurgie*, 1933, n° 45, p. 69). — « La lèpre de l'homme et la lèpre du rat », (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, p. 342).
- Markianos (J.).** — « Filtration du virus de la lèpre des rats », (*Bull. de la Soc. de Pathol. exotique*, 12 juin 1929, t. XXII, p. 410).
- Muir et Henderson.** — (*Indian med. Journ. Res.* 1928, t. XV, p. 807).
- Nicolle (Ch.).** — *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1906, t. XX. *Compte rendu de l'Acad. des Sciences*, 1905, t. CXL.
- Ota (M.) et Sato (S.).** — « Reproduction de la lèpre chez les animaux par inoculation de culture de mycobacterium leproe », (*Soc. de biol.* 4 juillet, 1931, p. 1062, *Soc. de biol.* 9 janvier 1932, t. CIX, p. 29).
- Ocana.** — « Essai de culture du bacille de la lèpre, (*Soc. argentine de pathol. région. du Nord. Anal. in Medicina de los Paises Calidos*, 1933, n° 1, p. 76).
- Reenstierna.** — « Le bacille de la lèpre », (*III^e Conférence internationale de la lèpre*, Strasbourg, 1923).

- « Reproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieurs », (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, p. 78).
- Rost (E.R.)**. — *Gazette médicale des Indes*, 1904.
- Sezary (A.)**. — « L'autohémothérapie dans la lèpre », (*Bull. de la Soc. de Dermat.* 1930, p. 289).
- « Les traitements par le choc en dermatologie », (*Presse Médicale*, 1934, p. 1201).
- Sezary (A.)**, **Vaudremer (A.)**, et **Melle Brun (C.)**. — « Essais de culture du bacille de Hansen du sang et des lépromes », (*C.R. de la Soc. de Biol.* 25 avril. 1931 t. XVI, p. 1225).
- « Culture de germes provenant de lépromes et de rate lèpreuse filtrée », (*C.R. de la Soc. de Biol.* février 1932, t. CIX, p. 624).
- « Essai de vaccinothérapie antilèpreuse ». (*Bull. de la Soc. Franç. de dermat.* n° 2, 1933, p. 227).
- Sézary (A.)**, **Levy (Georges)**, et **Bolgert (M.)**. — « L'action thérapeutique du vaccin antilèpreux de Vaudremer », (*Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 26 octobre 1934, n° 27, p. 1372).
- Sézary (A.)**, **Dérot** et **Guedé**. — « Sur le traitement de la lèpre par les sels d'or ». (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat.*, 1929, p. 1071).
- Sezary (A.)** et **Roudinesco (Mme)**. — « Laryngite lèpreuse. Dyspnée grave améliorée immédiatement par la médication de « Choc », (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat.*, 1931, p. 230).
- Souza-Araujo**. — *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* (1929, t. XXII, p. 145-152).
- Such Sanchis (M.)**. — « Intentos de cultivo del bacilo de Hansen », (*Comisión permanente de investigaciones sanitarias*, Madrid, 1933).
- Spitzer (Mme)**. — « Observation n° 6, Présentée par M. Milian », *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 octobre 1935, p. 1390).
- Tisseuil**. — « Le problème de la lèpre en 1932 », (*Annales de Méd. et Pharm. colon*, n° 1, p. 73).
- Touraine (A.)** et **Ribadeau (Ch.)**, **Dumas**. — « Traitement de la lèpre par le vaccin de Vaudremer », (*Soc. franç. de Dermat.*, n° 2, 1933, p. 229).
- Vaudremer (A.)**. — « Le bacille tuberculeux », (*Presses universitaires*, 47 boulevard Saint-Michel, Paris).

